Helmitol,

ein neues Harnantisepticum.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Josef Friedrich Müller,

prakt. Arzt von Engelberg (Unterwalden).

AGAD.

1903.

Pass & Garlob, Berlin W. 35.

In Dankbarkeit

meinen lieben Eltern

gewidmet.

Sonder-Abdruck aus der Deutschen Aerzte-Zeitung.
Heft 8. 15. April 1903.

Klinisches und Bakteriologisches über Helmitol.

Von Josef F. Müller, praktischer Arzt von Engelberg (Schweiz).

Jede Cystitis ist, wenn wir von Entzündungen durch chemische Substanzen bei der Passage durch die Blase absehen, durch Mikroben bedingt, sei es, dafs dieselben spontan in die Blase eingedrungen, sei es, dafs sie durch Instrumente in dieselbe eingeführt wurden. Vorbedingung ist, dafs die Harnblase durch Einwirkung verschiedener disponierender Momente, so vor allem Urinretention und Trauma, für eine Infektion empfänglich gemacht wurde. Als häufigste Urheber des Blasenkatarrhes sind zu nennen die verschiedenen Vertreter der Gruppe des Bact. coli com. resp Bact. lactis aerog., der beweglichen und unbeweglichen Art, abgesehen von den Mikroorganismen, die man bei Pyelitis und anderen Infektionskrankheiten findet. Nicht selten trifft man ferner bei Cystitiden Proteus vulg. Hauser und Streptoc. pyog. aur.

Um bei der Behandlung der Cystitis der Indicatio causalis zu genügen, wurden im Laufe der Zeit die verschiedensten Medikamente zur Abtötung der Mikroorganismen in der Blase angewandt, so z. B. Kali chloricum, Balsamum Copaivae, Acid. boric., Kreosot, Folia uvae ursi, Cubeben, Resorcin, Quecksilber.

Nachdem sich alle diese Präparate als unzureichend erwiesen, glaubte man im Phenol, resp. seiner Verbindung mit Salicylsäure, dem Salol, das Blasenmittel kat' exochen gefunden zu haben. Die experimentellen Untersuchungen von R. Barlow stimmten, in Verbindung mit den klinischen Erfahrungen, die darauf gesetzten Hoffnungen bedeutend herab.

Im Jahre 1894 führte Nicolaier das Urotropin (Hexamethylentetramin) in die Praxis ein, ursprünglich als Mittel zur Bekämpfung der harnsauren Diathese. Nachdem er in der Folge die baktericide Wirkung des vom Urotropin abgespaltenen Formaldehyds auf Urinmikroben erkannt hatte, galt Urotropin als Harnantiseptikum mit Recht als eines der zuverlässigsten.

Leider wird Urotropin, wenn auch Nicolaier, Casper und andere Autoren keine üblen Wirkungen davon gesehen, doch in Dosen von 6 g und mehr p. d., wie es die Behandlung schwerer Fälle nicht so selten verlangt, nur schlecht vertragen. (Es verursacht Magenverstimmung und oft starkes Brennen beim Urinieren).

Sehr häufig ist die Wirkung des Urotropins vollständig negativ oder wenigstens nicht anhaltend. Ein Hauptgrund dieses Mifserfolges beruht darauf, dafs ein grofser Teil des Urotropins bei seiner Passage durch den Körper gar nicht zersetzt wird und als solches die Blase mit dem Urin wieder verläfst, so dafs der nur zum Teil frei gewordene Formaldehyd nicht genügt, die Mikroorganismen der Blase in ihrer Entwickelung zu hemmen oder gar abzutöten.

Es lag daher für die chemische Industrie nahe, ein dem Urotropin chemisch ähnliches Präparat herzustellen, das sich aber dadurch auszeichnet, dafs es die wirksame Substanz, den Formaldehyd, in reichlicherer oder wenigstens in aktiv leichter abspaltbarer Form enthält. Ein solches Mittel dürfte das von den Elberfelder Farbenfabriken Bayer & Co. hergestellte anhydromethylencitronensaure Hexamethylentetramin oder, wie sein etwas „wurmstichiger Rufnahme" lautet, das Helmitol sein.

Seiner chemischen Zusammensetzung nach ist es entstanden durch Einwirkung von Formaldehyd auf Citronensäure, so dafs sich Methylencitronensäure bildet; die Verbindung plus Hexamethylentetramin giebt das anhydromethylencitronensaure Hexamethylentetramin. Das Helmitol spaltet sich im Körper wieder in Urotropin, dieses übt an sich schon die bekannte Wirkung aus, die Methylencitronensäure aber verbrennt und produziert selbst wieder Formaldehyd. Wir sehen, dafs das Präparat den Formaldehyd reichlich enthält und ihn leichter abgiebt als das Urotropin, und so war schon aus theoretischen Gründen eine energischere Wirkung zu erwarten. Diese Gründe bestimmten Herrn Dozent Dr. Heufs, von dem Anerbieten der Farbenfabrik Bayer & Co. in Elberfeld, die das Präparat zur Verfügung stellte, Gebrauch zu machen. Nach einem Versuch an sich selbst über die gesundheitlich unschädliche Wirkung des Helmitols wandte er dasselbe bei einer Reihe von Cystitisfällen der privatpoliklinischen und privaten Praxis an. Ueber

die fast durchweg günstigen, zum Teil überraschenden Erfolge, sowie die Art der Anwendung des Helmitols hat bereits Herr Dr. Heufs kurze Mitteilungen gemacht, Resultate, die durch die kurz zuvor erfolgte Publikation von Dr. P. Rosenthal aus der Poliklinik von M. Joseph in Berlin ihre Bestätigung finden.

Nachdem sich das Helmitol als vorzügliches Harndesinfiziens klinisch bewährte, habe ich mir, auf Anregung von Herrn Dr. Heufs, die Aufgabe gestellt, das neue Harnantiseptikum speziell in bakteriologischer Hinsicht zu prüfen. Ich habe weiter auch vergleichende Versuche mit Urotropin angestellt, möchte aber bemerken, dafs es nur Parallelversuche in vitro sind.

Bevor ich auf den experimentell-bakteriologischen Teil meiner Aufgabe eintrete, gebe ich hier im Auszug einige Krankengeschichten von Fällen aus der Praxis des Herrn Dr. Heufs wieder:

1. H. S., 34 J. Gonorrhoe-Infektion vor $^3/_4$ Jahren. Interne und externe Behandlung von verschiedenen Aerzten während zwei Monaten, worauf Ausflufs endlich schwand und Patient sich für geheilt hielt. Vor $^1/_4$ Jahre, im Anschlufs an längere Eisenbahnfahrt, trat schmerzhafte Harnverhaltung ein. Der Arzt entnahm den Urin mit dem Katheter. Darauf heftiges Fieber, beiderseitige Epididymitis, heftige Schmerzen beim Urinieren. Mehrwöchentliche Bettruhe, interne Behandlung mit Salol, Urotropin und Lokalbehandlung brachten Besserung, doch keine Heilung.

Stat. praes. Häufige und schmerzhafte Urinentleerung, Urin, auch das dritte Glas diffus trüb, mit dicken, schweren Flocken vermischt, sauer. Mikroskopisch: Eiterkörperchen, Bazillen, Epithelzellen in grofser Menge. Massig schleimiger, eiteriger Ausflufs aus der Urethra

Therapie. Intern 4 mal 1 g Helmitol täglich, am dritten Tage beginnt sich der Urin zu klären, nach zehn Tagen ist er klar bis auf zahlreiche Fäden, die auf Lokalbehandlung ($Ag\,NO_3$ Injektionen und Instillationen-Bougieren) ebenfalls schwinden.

2. W. H., 22 J. Gonorrhoe-Infektion vor zwei Jahren, ärztlich behandelt mit Injektionen etc. Nach Schwinden des Ausflusses keine ärztliche Behandlung mehr. Seit $^1/_2$ Jahr, im Anschlufs an Erkältung vermehrter Harndrang, schleimiger Ausflufs. Behandlung mit Fol. uvae ursi, Santal de midi, Salol, Urotropin zwei Monate lang. Lokalbehandlung (Spritzen) brachte nur vorübergehende Besserung.

Stat. praes. Urin diffus trüb, sauer, Eiter-Epithelzellen, Mikroorganismen.

Therapie. Helmitol 3×1 g. Nach sechs Tagen leichte Aufhellung. Ordinat. 4×1 g. Nach vier Tagen stat. id., daher 3×2 g während acht Tagen, dann wurde der Urin vollständig klar, er war es auch nach 14 Tagen noch.

3. A. M., 35 J. Cystitis chronica. Wegen Gonorrhoe vor drei Jahren mit Spülungen behandelt, geheilt entlassen. Seit 1 Jahr ohne bestimmte Ursache häufig Urindrang, Schmerzen, besonders gegen Schluſs des Urinierens, oft Blut. Behandlung mit Thee seitens eines Quacksalbers, sowie Salicyl besserten den Zustand, ohne daſs Urinbeschwerden ganz schwanden.

Stat. praes. Urin diffus trüb, schwach alkalisch, fötid riechend, stark sedimentierend. Eiter, Schleim, zahlreiche Mikroorganismen, rote Blutkörperchen, Prostatitis.

Therapie. Jodkalisuppositorien, Prostatamassage. Intern Urotropin 3×1 g. Harndrang etc. besserten sich, doch ist Urin nach 14 Tagen immer noch diffus getrübt und alkalisch. Helmitol 3×1 g. Schon am dritten Tage tritt leichte Aufhellung ein, sauer, nach dreiwöchentlicher Behandlung wird Urin vollständig klar.

4. W. H., 28 J. Gonorrhoe-Infektion vor zwei Jahren. Im Anschluſs an Injektionen wenige Wochen später Blasenkatharrh, später traten Fieber auf, und der Hausarzt konstatierte Nephritis. Bettruhe, Milch, doch war Harn noch trüb, ohne daſs sonst Beschwerden zurückblieben.

Stat. praes. Urin diffus trüb, sauer, reichlich Kokken, Epithelien, Eiterkörperchen, dickwolkig sedimentierend. Spuren von Eiweiſs, keine Striktur, kein Ausfluſs.

Eine mehrmonatliche Behandlung mit Spülungen, Instillationen, intern Ol. Santali, Salol, Urotropin etc. brachten jeweilen nur vorübergehende Besserung.

Eine dreiwöchentliche Helmitolbehandlung von 3×1 g p. d. verursachten Aufhellung, aber keine Klärung des Urins. Helmitol in 1%igen resp. 2%igen warmen Lösungen, 100—150 ccm jeden Tag, nach zwei Wochen jeden dritten bis vierten Tag in die Blase injiziert, gleichzeitig innerlich 3 g Helmitol führte nach weiteren vier Wochen dauernde Heilung der Cystitis herbei.

5. B. M., 48 J. Cystitis chronica, Striktur-Cystitis seit 2 Jahren im Anschluſs an Katheterisation, seit 2 Monaten erhöhte Beschwerden.

Stat. praes. Urin stinkend, ammoniakalisch, Sediment schleimig-eitrig. Zahlreiche Kokken. Eiterkörperchen. Helmitol intern 4 g, Urindrang etc. nach 5 Tagen geringer. Urin wenig durchsichtiger, immer noch fötid riechend. Pat. erhält 3 mal 2 g Helmitol. Nach 4 Tagen deutliche Besserung. Urin ist sauer geworden, doch immer noch trüb. Injektionen von 100 ccm einer 1%igen Helmitollösung 3 Tage nacheinander, später, in 2- und 3tägigen Intervallen. Urin ist fast klar. Pat. setzt mit der Behandlung aus.

6. S. A., 67 J. Cystitis seit Jahren im Anschluſs an, wegen Prostatahypertrophie hier und da (oft kann Pat. spontan urinieren) vorgenommener Selbstkatheterisation. Seit einigen Wochen haben Urinbeschwerden, Schmerzen in der Blasengegend, Harndrang zugenommen, kann nicht mehr spontan den Harn lassen. 2—3mal täglich Selbstkatheterisation.

Stat. praes. Urin stark alkalisch, stinkend, dickschleimig, eitrig deponierend.

Therapie. Helmitol mit 3 g während 10 Tagen, dann Steigerung der Dosis auf 3×2 g. Schon am 3. Tage ist Urindrang geschwunden. Urin hellt sich gegen Ende der 2. Woche etwas auf, schwach sauer. Nach 3 Wochen 4×2 g Helmitol in 6 stündigen Intervallen, während 4 Tagen. Es tritt leichte Neigung zum Durchfall ein. Urin fast vollständig klar, so dafs Pat. während weiteren 14 Tagen nur noch 3×1 g Helmitol erhält. Hierauf wird ausgesetzt. Urin leicht opak getrübt, Epithelzellen, auch Eiterkörperchen, Stäbchen. Nach 2 Monaten stellt sich Pat. zur Kontrolle vor; er kann spontan und ohne Beschwerden urinieren. Urin immer noch leicht getrübt, schwach sauer.

7. C. A., 42 J. Cystitis chronica, ohne nachweisbare Ursache. Von Hrn. Dr. Heufs schon vor einigen Jahren intern und lokal ohne Dauererfolg behandelt, hierauf „laisser aller" seitens des Pat.

Stat. praes. Zahlreiche Kokken, neutrale Reaktion, fleischwasserähnlich riechend, spärliche Eiterzellen und Epithelien.

Therapie. Helmitol 4—6 g p. d. Trotz 3 wöchentl. Behandlung trat keine Aufhellung ein. Blasenspülungen, hierauf tägliche Injektionen von 100—150 ccm 1% iger Helmitollösung, intern 3,0 Helmitol. Nach 4 Tagen wurde Urin lichter. Injektionen wurden nur noch jeden 2. Tag gemacht, intern zugleich 4 g gereicht. Nach 16 tägiger Injektionsbehandlung ist der Urin klar, keine Spülungen mehr. Nach 4 Tagen stellt sich Pat. wieder vor. Urin leicht diffus trübe, Eiterkörperchen, Epithelzellen. Interne Helmitolbehandlung wurde während 3 Wochen fortgesetzt. Urin blieb hierauf vollständig klar.

8. G. S. Cystitis subacuta im Anschlufs an Hämorrhoidaloperation. Erfolglos mit Urotropin, Salol, Fol. uv. ursi behandelt. Seit 4 Tagen heftigen Tenesmus. Urin kann nur unter grofsen Schmerzen tropfenweise entleert werden. Er ist sauer, trüb, eitrig, zahlreiche Kokken.

Therapie. Helmitolbehandlung (4,0 g p. d.). Am 3. Tage ist Urin klarer, die Schmerzen gingen schon am 2. Tag zurück; statt sechs- bis achtmal mufs Pat. nur noch einmal in der Nacht urinieren.

Nach 3 wöchentlicher Helmitolbehandlung vollständig geheilt.

9. V. Gonorrhoe-Infektion vor 2 Monaten, mit Injektionen behandelt. Gegenwärtig Urethrit. gon. totalis. Cystitis.

Ol. santal., Fol. uv. ursi, lokal nihil. Nach 8 Tagen Urin etwas klarer. Intern idem, lokal $^1/_2$—1% iges Protargol, dann 1% ige Collargolinjektionen. 18 Tage nach Beginn der Behandlung Ausfluſs fast null, keine Gonokokken, dagegen Urin immer noch diffus trübe, mit schweren Eiterflocken. Mit der Behandlung wird fort-

gesetzt. 10 Tage später, ohne nachweisbare Ursache erneuter Ausfluſs, Urin (bes. 3. Glas) diffus trübe, dicke Flocken, doch keine Gonokokken.

Therapie. 3 g Helmitol pro die. Am 3. Tage zweite Urinportion klar und bleibt auch in der Folge trotz Lokalbehandlung (Injektion) klar. Fünf Fälle von Cystitis acut., in direktem Anschluſs an Gonorrhoe heilten innerhalb 2—5 Tagen unter Helmitol à 3—4 g pro die.

10. P., 37 J. Cystitis chron. mit chronischer Gonorrhoe. Wegen Gonorrhoe schon vielfach behandelt. Keine Beschwerden. Urin diffus trüb, Helmitol 4 g. Nach 6 tägiger Behandlung bleibt Urin dauernd klar.

11. F. S., 74 J. Cystitis chron. Strikturen. Pat. katheterisiert sich schon seit Jahren selbst. Seit $^1/_2$ Jahre vermehrter Urindrang, Urin stinkend, trüb, schleimig und hie und da blutig.

Stat. praes. Der mit dem Katheter entnommene Urin ist braungelb, dickschleimig, stark alkalisch, von Bakterien wimmelnd. Borwasser und $\frac{1}{4000}$ Ag NO_3 = Spülungen sind erfolglos.

Unter 6 wöchentlichem Helmitolgebrauch innerlich 3—6 g pro die und Helmitolspülungen (aufserdem noch vorsichtige Dilatation) wird Urin langsam klarer, schwach sauer. Pat. kann Urin spontan lösen. Eine vollständige Klärung des Urins war aber, trotz Lokal- und interner Behandlung mit Helmitol nicht zu erhalten.

So günstig in diesen Fällen von Cystitis (die ich um einige weitere vermehren könnte) das Helmitol sich erwies, wobei noch besonders zu betonen ist, daſs eine ganze Anzahl Fälle schon früher erfolglos mit anderen Blasenmitteln (Urotropin, Salol, Ol. santal.) behandelt wurden, so ist doch daneben hervorzuheben, daſs auch eine Anzahl mehr oder weniger Mifserfolge nach Helmitol zu verzeichnen sind (unter 20 Fällen fünfmal). Auf der einen Seite können wir diese negativen Resultate mit einer zu früh abgebrochenen, bezw. unvollständig durchgeführten Helmitolbehandlung oder auch mit der von Patienten verweigerten Lokalbehandlung der die Cystitis verursachenden bezw. unterhaltenden Erkrankung (z. B. Striktur) wenigstens zum Teil erklären; auf der anderen Seite aber fehlt jede plausible Ursache für den Mifserfolg, d. h. er kann nur durch eine, in diesen spez. Fällen fehlende oder ungenügende Wirkung des Helmitols erklärt werden.

Gerade einige dieser negativen Fälle hatte ich selbst Gelegenheit, auch bakteriologisch genauer zu verfolgen, und führe sie hier daher an.

12. A. M. Cystitis postgonorrh., Prostatitis.

Wurde neben einer Prostat. subact. (die unter Massage und Jodkalisuppositorien abheilte) wegen einer postgonorrh. Cystit. seit 8 Monaten in mehr oder weniger grofsen Intervallen mit allen möglichen Mitteln (Ol. Santal., Salol, Ol. Terebinth., dann Spülungen mit Borwasser, $AgNO_3$, Hg-Cyanat, Ichthargan, Jodoformemulsion) mit jeweils nur vorübergehendem Erfolg behandelt.

Stat. praes. Drei Uringläser fast gleichmäfsig diffus trüb, spärliche Flöckchen, wolkig, leicht eitrig sedimentierend, schwach sauer; kein Eiweifs, mikroskopisch: mäfsig Eiterkörperchen, Epithelzellen, zahlreiche Bazillen, daneben spärlich Kokken. Keine subjektiven Beschwerden, keine Striktur, keine Prostatitis.

Therapie. Pat. wurde während 6 Wochen intern mit steigenden Dosen (bis 6 g) Helmitol, während 14 Tagen lokal mit 1—2 %igen Helmitolspülungen in die Blase (dreimal wöchentlich) behandelt, ohne sichtlichen Erfolg. Der mikroskopische Befund blieb derselbe.

13. E. L., 29 J., wurde schon früher erfolglos mit Borwasserspülungen und Jodoformemulsion an Cystitis behandelt. Dieselbe war vor 2 Jahren ohne bekannte Ursache aufgetreten, hie und da Harndrang.

Stat. praes. Anämisches Individuum. Auf den Lungen nichts Abnormales nachzuweisen. Mutter starb an Tuberkulose. Urin leicht diffus getrübt, mit wolkigem Sediment, sauer, kein Eiweifs. — Mikroskopisch: zahlreiche Epithelzellen, sparliche Leukocyten, keine Tuberkelbazillen nachzuweisen.

Mehrwöchentliche Behandlung mit Helmitol brachte nur geringe Aufhellung des Urins.

14. D., 23 J. Gon. acut. ant. (aufserdem Balanitis).

Seit 10 Tagen, aufserdem Cystitis, die nach der bestimmten Aussage des Pat. schon seit Jahren bestanden und weswegen er schon früher erfolglos behandelt worden sein soll. Beschwerden seitens der Blase bestanden nicht.

Stat. praes. Ausflufs eiterig, zahlreiche Gonokokken. Urin auch in dritter Portion diffus trüb, sauer, keine Flocken, mäfsige Menge von Eiterkörperchen, zahlreiche Kokken.

Therapie. Lokalbehandlung der Gonorrhoe (Borwasser, Protargol, Ichthargan, Collargol). — Intern Helmitol 3—6 g pro die. Nach fünfwöchentlicher, zum Teil unterbrochener Behandlung zeigte sich die Cystitis noch ziemlich unverändert; kein Ausflufs, doch gonokokkenhaltige Fetzen im 1. und 2. Uringlas.

Pat. entzieht sich der weiteren Behandlung.

15. F. O., 38 J. Pat. wurde schon seit 10 Jahren an, auf Gonorrhoe zurückgeführter Cystitis behandelt. Vor 2 Jahren trat er in Behandlung von Dr. Heufs, der einen Phosphatstein in der Blase konstatierte und Pat. daher zur Operation in die chirurgische Universitätsklinik verwies, wo Herr Prof. Krönlein einen 125 g schweren Phosphatstein entfernte. Der Urin blieb nach der Operation immer

[illegible] Vor einem halben Jahre ging dem Pat. spontan ein [illegible] grauen Phosphorsaure mit dem Urin von der Seite meines vor der rechten Niere herkommen nach der grauen Schilderung. Es war der sehr [illegible] Vorgang, wie auch die Form des Steines deutlich auf ein längeres Verbleiben in einem Harnleiter hinwies.

Pat. nahm Urotropin, ersetzte es hier und da wieder mit Rheutraubenthee etc., doch blieb der Urin stets trüb.

Auf Veranlassung von Herrn Dr. Heuß stellte sich Pat. wieder vor. Ich erhob folgenden Befund: Urin, besonders die erste Portion [illegible] mit wenig [illegible], viele Kokkenhaufen, kein Eiweiß, saure Reaktion, mässig schleimiges Filum, wenig [illegible]. Pat. hat in der Pars post. urethrae eine Striktur, und es muß sich hinter derselben ein Divertikel gebildet haben, das katarrhalisch erkrankt ist, denn nur so kann man die Herkunft des schleimigen Inhalts, der mit der ganz [illegible] Portion Urin entleert wird, erklären.

Ich entnahm stets Urin in verschiedenen Portionen. [illegible] von der Urinsäure ausgeschiedene Urin zu untersuchen, nahm ich bei [illegible] Urinportionen [illegible] gemischt 0,1 ccm, und lege sie in Schalen, [illegible] wurden Platten gegossen. Nach 3 Tagen endlich [illegible] als verflüssigende, teils nicht verflüssigende Kolonien. Pat. bekam [illegible] in täglichen Dosen von 4 g bis 8 g steigend. Täglich übersimpfte ich 3 Oesen von der Urinsedimentes auf Platten, und nach [illegible] verschiedenen Behandlung hat sie [illegible] bei keiner der Urin gänzlich steril [illegible].

Der erste Urin trübt [illegible] noch den schleimigen Pfropf, die zweite Portion ist noch [illegible] auch hier noch vereinzelte Pyokokken. — Diesen Urin [illegible] ich mehrere Male einige Stunden lang [illegible] und gab dann damit Platten an, in der Meinung, der in Urin enthaltene [illegible] mich stets massgebenden Prozentsatz vermöge bei längerer Einwirkung [illegible] [illegible] [illegible]

zahlreiche gleichartige Kolonien, es handelte sich um eine Reinkultur einer Coliart. Der Pat. nimmt täglich 4 g Helmitol. 14 Tage lang wurde der Urin bakteriologisch geprüft, ohne starkes Schwinden der Mikroorganismen finden zu können. Der Urin ist am dritten Tag nach Helmitolgebrauch sauer geworden. Einmal nahm Pat. 6 g Helmitol, darauf klagte er über starkes Auftreiben des Leibes und Diarrhoe. Dann setzte er einen Tag ganz aus; der Urin wurde wieder alkalisch. — Eine Besserung ist insofern eingetreten, als der Urin nicht mehr fötide riecht und keinen so reichlichen Bodensatz mehr deponiert wie vorher, allein das Aufhellen des Urins läfst noch zu wünschen übrig. — Auch in diesem Falle mufste von der, gerade hier Erfolg versprechenden Lokalbespülung der Blase mit Helmitol-Lösung Abstand genommen werden, abgesehen davon, dafs Pat. das Helmitol in gröfseren Dosen nicht gut verträgt.

17. J. St., 74 J. Bakteriurie. Pat. trägt das Leiden schon mehrere Jahre. Häufig Urindrang. Der Urin ist nur leicht getrübt, wenig Eiter, aber eine grofse Menge Kurzstäbchen.

Da Pat. weit weg wohnt, kann er nur alle drei Tage kontrolliert werden. Er nimmt täglich 4 g Helmitol, steht in 14tägiger Behandlung, ohne bis jetzt viel erreicht zu haben. Herr Dr. Heufs behandelte einen Pat. mit Bakteriurie mit Helmitol mit besserem Resultat.

Helmitol, ein weifses, nach Citronensäure schmeckendes Salz wird in tägl. Dosen von 4—6 g verabreicht. Dosen bis 8 g verträgt der Patient im allgemeinen ganz gut, ohne Magenstörung, jedoch tritt gerne Neigung zu Diarrhoe ein. Ein Umstand ist wichtig, er wird von den Patienten auch spontan angegeben, dafs das Mittel stark diuretisch wirkt. Bis jetzt sind keine schädlichen Wirkungen auf die Nieren gesehen worden. In einigen Fällen, wo die Wirkung des Helmitols, per os genommen, ungenügend war, wurde es mit Vorteil in erwärmter wässeriger Lösung mit dem Katheter in die erkrankte Blase injiziert und darin mehr oder weniger lang, 2—8 Stunden, belassen. 1 %ige, aber auch 2 %ige Lösung, 100—150 ccm wurden gut vertragen. — Helmitol-Injektionen lokal bei Gonorrhoe waren ohne Erfolg.

Nachdem ich in obigen, nur in Auszügen wiedergegebenen Krankengeschichten die praktische Wirkung des Helmitols im menschlichen Körper dargelegt habe, gehe ich nun zu den eigentlichen bakteriologischen Experimenten über.

Die Versuche wurden am Züricher Hygiene-Institut ausgeführt, wo mir Herr Privatdozent Dr. Silberschmidt mit seinem Rat in liebenswürdigster

Weise zur Seite stand und die Versuche kontrollierte. Meine Versuche erstreckten sich:

A. Entwickelungshemmende Wirkung des Helmitols in vitro.

Zuerst legte ich eine Stammlösung des Helmitols an und zwar eine 5 %ige, eine 2 %ige und eine 2 ‰ige in destilliertem Wasser. Die Lösungen wurden bei 115° 20 Minuten lang im Autoklaven sterilisiert. Von diesen Stammlösungen wurden bestimmte Mengen in steriles Peptonfleischwasser gebracht und damit 4 sterile Reagensröhrchen beschickt, und zwar kam in das erste Röhrchen 0,5 ccm der 2 %igen Helmitollösung, in das zweite Röhrchen 0,5 ccm der 2 ‰igen Helmitollösung, in das dritte 0,05 ccm der 2 ‰igen Helmitollösung. Das vierte Röhrchen diente zur Kontrolle. Somit enthält die Bouillon das Helmitol in Verdünnungen von 1 : 1000; 1 : 10000; 1 : 100000.

In einem ersten Versuche wurde jedes Röhrchen mit je einer Oese einer frischen Bouillonreinkultur von Bact. coli com. geimpft. Die angelegten Kulturen wurden in den Brutschrank gestellt bei 35° und nach 16 Stunden, nach 2, 3, 4 bis 8 Tagen geprüft. Resultat:

	16 Std.	2. Tag	3. Tag	4. Tag	8. Tag
1 : 1000	0[1])	0	0	0	0
1 : 10 000	†	†	†	†	†
1 : 100 000 . . .	†	†	†	†	†
Kontrolle	†	†	†	†	†

Dieser erste Versuch diente zur Orientierung und gab schon die obere Grenze für die Entwickelungshemmung des Bact. coli com. an.

Um die Versuche weiterführen und die Grenzen der bakterienhemmenden Wirkung enger ziehen zu können, wurde in je 100 ccm Bouillon 5 ccm, 1 ccm reps. 0,5 ccm der 2 %igen Helmitollösung gebracht, was wieder ein Verhältnis von Helmitol in Bouillon von 1:1000, 1:5000 und 1:10000 ergiebt.

Es wurden nun von dieser helmitolhaltigen Bouillon je 5 ccm in sterile Reagensröhrchen abgemessen, diese infiziert mit je 1 Oese aus Reinkultur von Coli, Typhus, Staphyl. pyog. aur., Pyocyan. und Milzbrand. Jedesmal angelegte Kontrollen sollten die Versuche verifizieren.

[1]) 0 = kein Wachstum, † = Wachstum.

Das Resultat lautet:

Helmitol	1 : 1000				1 : 5000				1 : 10000				Kontrolle
	16 Std.	2. Tag	3. Tag	4.-8. Tag	16 Std.	2. Tag	3. Tag	4.-8. Tag	16 Std.	2. Tag	3. Tag	4.-8. Tag	16 Std.
B. coli com.	0	0	0	0 0	0	0	0	† †	†	†	†	† †	†
Typhus . . .	0	0	0	0 0	0	0	0	0 0	0	0	0	† †	†
Staphyl. pyog. aur. .	0	0	0	0 0	0	0	0	† †	†	†	†	† †	†
Pyocyan. . .	0	0	0	0 0	†	†	†	† †	†	†	†	† †	†
Milzbrand . .	0	0	0	0 0	0	0	0	0 0	†	†	†	† †	†

Zwei Tage nachher wurde derselbe Versuch wiederholt. Die Resultate blieben beinahe dieselben, nur ist Coli in der Lösung 1 : 5000 und Typhus in der Lösung 1 : 10000 zwei Tage früher gewachsen.

Nun habe ich zum Vergleich mit Helmitol dieselben Lösungen von Urotropin angelegt. Die absolute Formaldehydmenge ist im Urotropin grösser (0,85 g Urotropin entsprechen 2 g Helmitol) als im Helmitol. Dies blieb bei den Lösungen unberücksichtigt, so dafs — absolut genommen — beim Urotropin mit über doppelt so grossen Dosen zu rechnen ist.

Das Resultat der im Verhältnis 1 : 1000, 1 : 5000, 1 : 10000 hergestellten Urotropinbouillon - Lösung lautet:

Urotropin	1 : 1000 16 Std.	1 : 5000 16 Std.	1 : 10000 16 Std.	Kontrolle 16 Std.
B. coli com. . .	†	†	†	†
Typhus	†	†	†	†
Staphyl. pyog. aur.	†	†	†	†
Pyocyan.	†	†	†	†
Milzbrand . . .	†	†	†	†

Versuche mit Gelatine.

Zu diesen Versuchen wurden in vier sterile Reagensröhrchen je 10 ccm Gelatine abgemessen und von den Helmitollösungen zu jedem Röhrchen so viel hinzugefügt, dafs, wie im ersten Versuch, eine Verdünnung von 1 : 1000, 1 : 10000 und 1 : 100000 daraus resultierte. — Dann wurde 1 Platinöse einer frischen Bouillonkultur des Bact. coli in sterile Bouillon überimpft und mit dieser Aufschwemmung, je 6 Oesen, die obige Helmitol-Gelatine beschickt und sofort Platten gegossen. Auch hier wurden wieder Kontrollversuche angestellt.

Resultat:
Die Platte 1 : 1000 Helmitol blieb steril,
1 : 10000 „ zeigte Entwickelungshemmung,
1 : 100000 u. Kontrolle kein Unterschied.

Nun wurde derselbe Versuch nochmals ausgeführt, aber mit geringerer Konzentration, nämlich: 1 : 1000, 1 : 5000 und 1 : 10000.

Resultat: 1 : 1000 steril,
1 : 5000 „
1 : 10000 ca. 3156 Keime,
Kontrolle „ 6234 „

Entwickelungshemmung in eiweifsreicher Flüssigkeit.

Es lag mir ob, die bakterienhemmende Wirkung des Helmitols auch in eiweifsreicher Flüssigkeit zu prüfen, denn Orlowski behauptete, dafs Urotropin schwächer wirke bei Gegenwart von Eiweifs; Götzl und Salus dagegen legten durch Serumversuche klar, dafs die antiseptische Kraft des Urotropins bei eiweifsreicher Flüssigkeit nicht herabgesetzt sei.

Um auch in dieser Richtung Versuche anzustellen, wurde mehrere Tage an offener Luft gestandene und künstlich noch mit Coli infizierte Ascitesflüssigkeit verwendet. Von dieser Ascitesflüssigkeit entnahm ich 5 ccm und fügte 5 ccm der 5%igen Helmitollösung hinzu (= 2,5%). Nach 2-stündigem Stehenlassen impfte ich 3 Oesen in Gelatine. Von dem Kontrollascites wurde nur eine Oese überimpft. Resultat: Die Platte mit Helmitolascites ist steril geblieben.

Die Kontrollplatte enthielt unzählige Kolonien.

Später habe ich den Versuch wiederholt. Reichlich Eiweifs enthaltender Ascites, der lange offen an der Luft gestanden, wurde in ein Reagensröhrchen gebracht; in ein anderes kam zur Hälfte Ascites, zur Hälfte Bouillon; ein drittes wurde nur mit Bouillon beschickt. Alle drei Röhrchen, mit einer Oese aus einer Colireinkultur versehen, wurden über Nacht im Brutschrank aufbewahrt. Am anderen Tage wurde aus jedem Röhrchen eine bestimmte Quantität des Inhaltes herausgenommen und in sterile, gleiche Teile 5%ige Helmitollösung enthaltende Reagensröhrchen gebracht, so dafs das Verhältnis von 1 : 40 bestand.

Das Antiseptikum liefs ich $1^1/_2$ Std. auf den Ascites resp. Bouillonascites und Bouillon einwirken, dann wurden Platten gegossen.

Resultat: Alle drei Platten sind steril geblieben.

B. Bakterientötende Wirkung des Helmitols in vitro.

1. Versuch. Zu frischen Bouillonreinkulturen von Typhus und Coli werden bestimmte Mengen der Helmitollösung gefügt und geprüft, nach wie langer Zeit die betreffenden Kulturen kein Wachstum mehr zeigen. Es werden jedesmal sechs Oesen überimpft. Bei den länger als 1 Stunde dauernden Versuchen kamen die Röhrchen jedesmal in den Brutschrank.

Dasselbe Experiment wurde auch mit Urotropin gemacht. Resultat:

Helmitol 1:40.

Ueberimpft nach	Typhus			Coli com.		
	1. Tag	2. Tag	3. Tag	1. Tag	2. Tag	3. Tag
10 Minuten	†	†	†	†	†	†
30 „	0	†	†	†	†	†
1 Stunde	0	0	†	†	†	†
2 Stunden	0	0	0	0	0	†

Ein zweiter Versuch lieferte annähernd dieselben Resultate. Ich gebe hier auch gleich das entsprechende Urotropin-Experiment wieder:

Urotropin 1:40

Ueberimpft nach	Typhus	Coli com.
	1. Tag	1. Tag
10 Min.	†	†
30 „	†	†
1 Std.	†	†
2 „	†	†

2. Versuch. Eine 2%ige Helmitollösung wird zu gleichen Mengen einer Typhus- und Colireinkultur gefügt, dann je 6 Oesen auf Bouillon überimpft und zwar nach 1 Std., nach 5 Std., 17 Std. und 24 Std.

Das Ergebnis ist folgendes:

Helmitol 1:100

Ueberimpft nach	Typhus				Coli com.			
	16 Std.	2. Tag	3. Tag	4. Tag	16 Std.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
1 Std.	0	†	†	†	0	†	†	†
5 „	0	0	0	0	0	0	†	†
17 „	0	0	0	0	0	0	0	0
24 „	0	0	0	0	0	0	0	0

Urotropin 1 : 100

Ueberimpft nach	Typhus 1. Tag	Coli com. 1. Tag
1 Std.	+	+
5 „	+	+
9 „	+	+
17 „	+	+
24 „	+	+
48 „	+	+

3. Versuch. Gleiche Teile der 2‰igen Helmitollösung zu gleichen Teilen einer Typhus- und Colireinkultur gebracht, im Brutschrank stehen lassen und nach 24 Std., nach 48 Std. auf Bouillon überimpft, zeigt folgendes Resultat:

Helmitol 1 : 1000

Ueberimpft nach	Typhus			Coli com.		
	16 Std.	2. Tag	3. Tag	16 Std.	2. Tag	3. Tag
24 Std.	0	0	0	0	0	0
48 „	0	0	0	0	0	0

Urotropin 1 : 1000

Ueberimpft nach	Typhus 1. Tag	Coli com. 1. Tag
24 Std.	+	+
48 „	+	+

Wenn wir die Resultate von Helmitol und Urotropin mit einander vergleichen, so fällt das Urteil über die Wirksamkeit der bakterientötenden Eigenschaften im Reagensglas entschieden zu Gunsten des Helmitols aus. In keinem einzigen Versuche gelang es, Coli oder Typhus in Urotropinlösungen von 1 : 40, 1 : 100, 1 : 1000 in der angegebenen Zeit zu vernichten. Bei den Versuchen mit Helmitol wurde B. typhi in 1 : 40 nach 2 Std., in 1 : 100 nach 5 Std., in 1 : 1000 nach 24 Std. abgetötet. Das etwas widerstandsfähigere B coli wurde in 1%iger Helmitollösung nach 5 Std. noch nicht, wohl aber nach 17 Std. abgetötet, in 1 : 1000 nach 24 Std.

C. Chemische und baktericide Eigenschaften des normalen menschlichen Urins bei Helmitolgenufs.

Um das Vorhandensein von Helmitol und dessen baktericide Wirkung im Urin zu studieren, genofs

ich 2 g dieses Mittels morgens 8 Uhr und infizierte jedesmal den in bestimmter Zeit gelassenen Urin (der spontan entleert und in sterilem Kölbchen aufgefangen wurde) mit 3 Oesen der Reinkultur von B. typhi, Coli com. und Staphyloc. pyog. aur. Der Urin wurde über Nacht im Brutschrank aufbewahrt und am andern Tage je 6 Platinösen in Bouillon geimpft.

Resultat: Helmitolharn: Aussehen des Urins nach 24 stdgem. Aufbewahren im Brutschrank:

Morgens 8 Uhr 2 g Helmitol per os.

Urin gelassen und sofort infiziert:		Typhus	Coli com.	Staphyl. pyog. aur.
Zeit nach Helmitolgenuß	$^3/_4$ Std.	klar	leicht getrübt	klar
	2 „	klar	klar	klar
	4 „	klar	klar	klar
	6 „	klar	trüb	klar
	$8^1/_4$ „	trüb	trüb	trüb

Bouillon, die mit je sechs Oesen auf oben genannte Weise von infiziertem Helmitolurin beschickt war, zeigte nach 24 Std. folgendes Resultat:

Der Urin von	Typhus	Coli com.	Staphyl. pyog aur.
$^3/_4$ Stunden	0	+	0
2 „	0	0	0
4 „	0	0	0
6 „	0	0† *	0
$8^1/_4$ „	†	†	†

Aus diesen Versuchen ersehen wir, dafs die entwickelungshemmende Wirkung im normalen Urin $^3/_4$ Std., für Typhus und Staphyl. nach Einnahme von 2 g Helmitol sich kundgiebt, für Coli aber noch zu schwach war, um es in seiner Entwickelung zu hemmen. Der Effekt dauerte ebenfalls für Typhus und Staphyl. länger, nämlich über 5 Std., während Coli am zweiten Tag der Ueberimpfung im nach 5 Std. gelassenen Urin in Bouillon wieder wächst. Der Urin, welcher 8 Std. nach Helmitolgebrauch gelassen wurde, zeigt keine entwickelungshemmenden Eigenschaften mehr.

Jedesmal wurde der Urin auf Anwesenheit von Formaldehyd geprüft. Ich nehme hier gleich voraus, dafs zum Nachweis des Formaldehyds im Urin ganz wenige Tropfen einer 1 %igen Phloroglucin-

* Diese Kultur zeigte erst nach 48 Std. Entwickelung.

lösung und 1—2 ccm Natron oder Kalilauge genügen, um eine schöne orangerote Farbe bei nur ganz minimalen Mengen (0,005 g in 100 Teilen Harn) von Formaldehyd hervorzurufen.

In obigem Versuche fiel die Probe bis und mit dem nach 6 Std. gelassenen Urin positiv aus; im Urin, der 8 Std. nach Helmitoleinnahme entnommen war, konnte kein Formaldehyd mehr nachgewiesen werden, somit deckt sich der chemische Nachweis mit dem bakteriologischen Experiment.

Nun war es noch von Interesse zu wissen, wie viel Tage der Helmitolurin seinen baktericiden Charakter beibehält. Ich liefs zu diesem Zwecke den Urin, der 6 Std. nach Helmitol gelassen und später mit Typhus infiziert war, 9 Tage lang im Brutschrank stehen und überimpfte dann drei Oesen auf Bouillon: diese blieb steril.

Normalen, 3 Std. nach Helmitolgenufs gelassenen Urin, in einem offenen Kölbchen 14 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt, behält seine saure Reaktion bei.

Vier Stunden nach Helmitoleinnahme entleerten Harn, 8 Tage im Brutschrank belassen, dann mit Coli infiziert und aufs neue 10 Tage in den Brutschrank gestellt, erwies sich, auf Bouillon überimpft, als steril.

Zum Vergleich mit obigen Versuchen nahm ich auch die entsprechende Menge Urotropin, nämlich 0,85 g = 2 g Helmitol, per os ein, infizierte den nach $1^1/_4$ Std., 3 Std. und $5^1/_2$ Std. gelassenen Urin mit denselben Mikroorganismen, wie beim Helmitolexperiment. Am Tage darauf werden wieder 6 Oesen des infizierten Urotropinurins auf Bouillon übertragen.

Urotropinurin	Typhus	Coli com.	Staphyl. pyog. aur.
Zeit nach Urotropingenufs $1^1/_4$ Std.	klar	klar	klar
Zeit nach Urotropingenufs 3 „	klar	stark trüb	klar
Zeit nach Urotropingenufs $5^1/_2$ „	alkalisch, doch erst am 3. Tage trüb	stark alkal. und trüb	alkalisch, klar bis auf eine weifse Wolke am Boden

Urotropinurin, am folgenden Tag auf Bouillon geimpft:

Urin nach	Typhus	Coli com.	Staphyl. pyog. aur.
$1^1/_4$ Stunden	0	0 0 †	0
3 „	0	†	†
$5^1/_2$ „	†	†	†

Die bakterienentwickelungshemmende Kraft des Urotropins ist also eine weniger lang andauernde als die des Helmitols, denn schon nach 3 Std. wachsen Coli und Staphyl. wieder ungehemmt fort (Typhus aber noch nicht), während bei Helmitol nach 5 Std. zwar Coli üppig wächst, Typhus und Staphylokokkus aber in ihrer Entwickelungskraft gehemmt sind.

Nach diesen Versuchen im menschlichen Körper seien noch folgende angeführt, welche die Wirkung des Helmitols und Urotropins auf Cystitisurin in vitro zeigen:

Versuch: Cystitisurin, stark alkalisch und trüb, mit viel Sediment. Mikroskopisches Präparat zeigt Krystalle und zahlreiche Mikroorganismen. — Gleiche Teile dieses Cystitisurins zu gleichen Mengen des 5 %igen Helmitol- resp. der 5 %igen Urotropinlösung gefügt, was eine Konzentration von 1 : 40 ergiebt, werden in gewissen Zeiträumen auf Bouillon überimpft, je 6 Oesen, um zu sehen, wie viel Zeit es braucht, bis die Mikroorganismen im Urin abgetötet sind.

Resultat:

Helmitol + Cystitisurin 1 : 40.				Urotropin + Cystitisurin 1 : 40.	
Ueberimpft nach	1. Tag	2. Tag	3. Tag	Ueberimpft nach	1. Tag
10 Minuten	†	†	†	10 Minuten	†
30 „	0	†	†	30 „	†
1 Stunde	0	0	0	2 Stunden	†
2 „	0	0	0	4 „	†

Hierauf ging ich zu geringerer Konzentration über, liefs aber länger einwirken. Ich nahm 5 ccm Cystitisurin und fügte 5 ccm der 2 %igen Helmitol- resp. Urotropinlösung hinzu und impfte in Bouillon nach 1 Stunde, 6 Stunden, 18 Stunden und nach 24 Stunden (6 Oesen).

Resultat:

Helmitol + Cystitisurin 1 : 100.

Ueberimpft nach	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
1 Stunde	0	†	†	†
6 „	0	†	†	†
18 „	0	0	0	0
24 „	0	0	0	0

Urotropin + Cystitisurin 1 : 100.

Ueberimpft nach	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
1 Stunde	†	†	†	†
6 „	†	†	†	†
18 „	0	0	0	0
24 „	0	0	0	0

Vom selben Cystitisurin entnahm ich 5 ccm, mischte sie mit gleichen Teilen der 2 $^0/_{00}$igen Helmitol- resp. Urotropinlösung und überimpfte 6 Oesen nach 24 und 48 Stunden auf Bouillon.

Helmitol + Cystitisurin 1 : 1000.

Ueberimpft nach	1. Tag	2. Tag	3. Tag
24 Stunden	0	0	0
48 „	0	0	0

Urotropin + Cystitisurin 1 : 1000.

Ueberimpft nach	1. Tag
24 Stunden	†
48 „	†
58 „	†

Ich brauche zu diesen Tabellen nicht viele Worte hinzuzufügen, auch bei diesen Versuchen hat das Helmitol den Sieg davon getragen. Immerhin sind zur Vernichtung sämtlicher Bakterien in einem Cystitisurin ziemlich grofse Mengen Helmitol und eine mehrstündige Einwirkungsdauer erforderlich; die Konzentration des Helmitols im Urin, nach Darreichung per os, ist nicht immer ausreichend, wie wir dies weiter oben gesehen haben, um bei schweren Cystitiskranken vor dem Urinlassen alle Mikroorganismen in der Blase zu vernichten. Und um die Helmitolkonzentration zu erhöhen, kann es von Nutzen sein, die interne Behandlung mit Helmitol durch eine lokale Applikation dieses Antiseptikums direkt in die Blase in 1—2 $^0/_0$igen wässerigen Lösungen à 100—150 ccm zu unter-

stützen. Obwohl Urotropin an absolutem Formaldehydgehalt reicher ist als das Helmitol, so mufs man seine geringere desinfizierende Kraft wohl in der festeren Bindung des desinfizierenden Agens, des Formaldehyds mit dem Ammoniak, suchen.

Mit dem Nachweis des Formaldehyds im Harn bei Urotropingenufs hatte man anfangs einige Schwierigkeiten. Nicolaier konnte mit Resorcinnatronlauge den Formaldehyd nur schwer nachweisen, Ehrmann gelang die Probe ebenfalls nicht immer, Cohn und Grosglik hatten in frisch gelassenem Urin nie eine positive Reaktion auf Formaldehyd bekommen. Das zuverlässigste Reagens ist das Phloroglucin mit Natronlauge, die sog. Jorissen'sche Probe, doch geben Götzl und Salus an, dafs auch oft diese Reaktion bei täglichem Genufs von $1^1/_2$ g Urotropin im Stiche lasse, Casper war der Meinung, dafs da, wo keine positive Formaldehydreaktion eintritt, auch keine Wirkung des Urotropins zu erwarten sei.

Ich habe bei den Patienten, die Helmitol innerlich nahmen, im frisch gelassenen Urin stets und mit Leichtigkeit den Formaldehyd mit der Jorissenschen Probe nachweisen können, im Helmitolurin jedoch, der mehrere Stunden lang gestanden, fällt die Reaktion negativ aus.

Verschiedene Experimente, so auch in neuester Zeit von Götzl und Salus ausgeführte, haben dargetan, dafs der Typhusbazillus auf Urotropin verhältnismäfsig gut reagiert; aus diesem Grunde warfen Richardson und Harton Smith die Frage auf, ob es nicht empfehlenswert sei, zur Sicherheit alle Typhuskranken bis zur dritten Woche der Rekonvalescenz mit Urotropin zu behandeln. Dr. Neufeld glaubt sogar, es wäre eine Urotropinprophylaxe für die Armee hauptsächlich in Feldzügen am Platze. Dies dürfte wohl zu weit gegangen sein, zumal Urotropin bei solchen Massenausscheidungen von Typhusbazillen, welche z. B. Richardson beobachtete, nicht im stande wäre, die Typhusbazillen zu töten. In diesem Falle wird wohl noch das Sicherste das sein, den Urin aufserhalb des Körpers sofort zu desinfizieren. — Wir wissen, dafs von den Mikroorganismen, welche die Autoren gewöhnlich zu Versuchszwecken gebrauchen, der Typhusbazillus einer der empfindlichsten ist, also ist eigentlich bei unserem Desinfiziens zu erwarten, dafs er auch hier am stärksten

reagiert. — Versuche, allein mit dem B. typhi ausgeführt, sind daher nicht genügend, um über den Wert eines Harnantiseptikums ein Urteil zu fällen.

Wenn wir die Wirkung des Helmitols auf Typhusbazillen mit der des Urotropins vergleichen, so sehen wir aber, dafs Helmitol in einer Verdünnung von 1 : 10000 noch für 2—3 Tage das Wachstum des B. typhi zu hindern vermag, während derselbe in 1 ‰igem Urotropin weiter wächst.

Nicolaier hat darauf aufmerksam gemacht, dafs Urotropin bei hohen Dosen Harnsäure und Uratsediment vermindert, mithin als ein Mittel zur Auflösung von Uratsteinen dienen kann. Auf Phosphatsteine hat es keinen Einflufs.

Ich gebe hier ein Experiment wieder, das die Einwirkung des Helmitols auf Phosphatsteine dartun soll. Ein Phosphatstein (herrührend vom Pat. Fall 15) wurde in drei Teile geteilt und genau abgewogen Ein Drittel wurde in gewöhnliches Wasser gebracht, ein anderes Drittel kam in 2 %ige Urotropinlösung, und das letzte Drittel wurde in 2 %iger Helmitollösung aufbewahrt. Alle drei Reagensröhrchen stellte ich 12 Tage in den Brutschrank. Nach Ablauf dieser Zeit wurden die Steine in der Hitze getrocknet und gewogen, und das Ergebnis war folgendes:

Phosphatstein in Helmitol, urspr. Gewicht	0,276
„ „ „ Gewicht nach 12 Tagen	0,099
Phosphatstein in Urotropin, urspr. Gewicht	0,566
„ „ „ Gewicht nach 12 Tagen	0,554
Phosphatstein in gew. Wasser, ursprüngliches Gewicht	0,298
Phosphatstein in gew. Wasser, Gewicht nach 12 Tagen	0,261

Später habe ich die Steine, die in Urotropin und Wasser gelegen und nur eine ganz minime Gewichtsabnahme erfahren haben, ebenfalls in 2 %iger Helmitollösung gebracht. Nach sieben Tagen Stehen in Bruttemperatur ist das Resultat folgendes:

Phosphatstein, urspr. Gewicht	0,554
„ nach 7 Tagen in Helmitol	0,380
„ urspr. Gewicht	0,261
„ 7 Tage in Helmitol	0,184

Es ist dies immerhin ein ganz befriedigendes Ergebnis; wenn es auch streng wissenschaftlich nicht genau ist, so mag es doch für die Praxis von einigem

Nutzen sein und zu weiteren Versuchen anregen. Es wäre hier noch die Frage aufzuwerfen, ob vielleicht nicht die Citronensäure, die im Helmitol enthalten ist, einen grofsen Anteil hat an der phosphatsteinlösenden Wirkung des Helmitols.

Wenn ich noch einmal alles überblicke, komme ich zu dem Schlusse, dafs das Helmitol, wenn es naturgemäfs auch kein Universalmittel gegenüber jeder Cystitis ist (Mifserfolge bleiben, wie wir gesehen, auch da nicht aus), so doch den besten Blasenmitteln, spez. Urotropin, nicht nur ebenbürtig, sondern, wie klinische Erfahrung und bakteriologisches Experiment beweisen, denselben überlegen ist. Auch hier heifst es individualisierend, kausal vorgehen. Eine Cystitis mit Helmitol zu heilen, ohne die sie gleichzeitig unterhaltende und immer neu speisende Quelle zu stopfen (z. B. Striktur, Prostatitis), wird wohl nur schwer gelingen.

An dieser Stelle noch meinen verbindlichsten Dank den Herren Privatdozenten Dr. Heufs und Dr. Silberschmidt für ihre gütige Mithilfe zum Gelingen dieser Arbeit.

Litteratur.

Eichengrün, „Ueber Aristochin, Mesotan, Helmitol und Theocin.“ Pharmaceut. Zeit., 1902, 87/88.

E. Heufs, „Ueber Helmitol“, ein neues Harndesinfiziens. Prak. Dermat., Bd. 36, S. 121.

Paul Rosenthal. Therapie der Gegenwart, No. 12, 1902.

Max Melchior, Cystitis und Urininfektion, Berlin 1897. Verlag S. Karger.

Nicolaier. Deutsche med. Wochenschrift, No. 34, 1895.

Cohn. Berliner klin. Wochenschrift, No. 45, 1897.

Petruschky, Ueber Massenausscheidung von Typhusbazillen durch den Urin. Ctbl. f. Bakteriol., Bd. XXIII, S. 577.

Richardson, Referate. Ctbl. f. Bakteriol., Bd. XXVI, No. 4 u. 5.

Sachs, Experimentelle Untersuchungen über Harnantiseptikas. Wiener klin. Wochenschrift, No. 17 u. 18, 1902.

Götzl und Salus, Zur Wirkung des Urotropins. Zeitschr. f. klin. Med., B. 45.